

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-263731

(43)Date of publication of application : 28.09.1999

(51)Int.Cl.

A61K 35/20
A61K 35/20
A23L 1/30
A23L 1/305
// C07K 14/47

(21)Application number : 10-085022

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO
LTD
SCHAUER ROLAND
TOOKERU WADOSUTOREMU

(22)Date of filing : 16.03.1998

(72)Inventor : SUGURI TOSHIKI
MORITA MINORU
ONISHI YOSHINORI
SCHAUER ROLAND
SERGE KELM
MATTHIAS IVERSEN
TOOKERU WADOSUTOREMU

(54) PHYLAXIC AGENT**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a phylaxic agent, a medicine or foods and beverages having phylaxic ability on *Helicobacter pylori*.

SOLUTION: Milk fat globule membrane fraction is formulated as an active ingredient in a phylaxic agent, a medicine or a food or beverage. Butter serum obtained in production of butter milk or butter oil or purified material thereof is used as the milk fat globule membrane. The milk fat globule membrane fraction is formulated so as to ingest in an amount of 0.1-5,000 mg per day.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-263731

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月28日

(51) Int.Cl.⁸

A 6 1 K 35/20

A 2 3 L 1/30

1/305

// C 0 7 K 14/47

識別記号

AD Z

ACL

F I

A 6 1 K 35/20

A 2 3 L 1/30

1/305

C 0 7 K 14/47

AD Z

ACL

A

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平10-85022

(22) 出願日

平成10年(1998) 3月16日

(71) 出願人 000006699

雪印乳業株式会社

北海道札幌市東区苗穂町 6 丁目 1 番 1 号

(71) 出願人 598042297

ローランド シャウアー

ドイツ国、アルテンホルツークラウスドル

フデー-24161、クラウスドルファースト

ラッセ 38

(71) 出願人 598042301

トーケル ワドストレム

スウェーデン国、ルンド67エス-224、レ

クトース ヴェーゲン 7

(74) 代理人 弁理士 藤野 清也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 感染防御剤

(57) 【要約】

【課題】 ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御能を有する感染防御剤、医薬又は飲食品の提供。

【解決手段】 感染防御剤、医薬又は飲食品に有効成分として乳脂肪球被膜画分を配合する。乳脂肪球被膜画分は、バター粒製造の際に得られるバターミルク、バターオイル製造の際に得られるバターセラムあるいはこれらの精製物等が用いられる。乳脂肪球被膜画分を1日当り 0.1~5,000mg 摂取できるように配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 乳脂肪球被膜画分を有効成分とするヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御剤。

【請求項2】 乳脂肪球被膜画分を配合してヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を賦与した医薬又は飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、新規なヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御剤に関する。また、本発明は、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を賦与した新規な医薬及び飲食品に関する。本発明の感染防御剤や感染防御機能を賦与した医薬及び飲食品は、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) による感染を防御する効果を有するので、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の感染により発症するといわれている胃や十二指腸等の粘膜における炎症、潰瘍、腫瘍等を予防し、治療することができる。

【0002】

【従来の技術】 ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) は、1983年に胃粘膜で発見され、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の原因菌ではないかと考えられた。そして、現在では、殆どの潰瘍がヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) によるものと考えられており、特に潰瘍を患っている者の十二指腸には、ほぼ100%の確率でヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) が存在していたという報告もある。さらに、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) は胃ガン発生の重要な危険因子であるという報告が1991年にWHOよりなされている。

【0003】 一般に、生体がヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に晒された場合、免疫系の抗体を作ることで反応している。しかしながら、この抗体は、侵入してきた菌の一部を不活化することはできるが、全ての菌を排除することはできない。また、一般に、生体は、これらの病原菌による感染に対し、その感染初期の段階における防御機構を備えている。例えば、消化管における分泌型免疫グロブリンAを主とする免疫グロブリンによる防御機構がそれであり、これらの免疫グロブリンは、病原菌の標的細胞への付着を阻止することにより、病原菌による感染から生体を守っている。しかしながら、これらの免疫グロブリンは、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対し、必ずしも効果的に機能するとはいえない。

【0004】 現在、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) による感染については、血液検査により確認することができる。そして、米国や西欧では、子供はヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に

殆ど感染していないが、60歳以上の年齢層においては半数以上がヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に感染しているといわれている。すなわち、加齢と共にヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*) による感染率が高くなり、高齢者ではその感染率は極めて高いことが判っている。このヘリコバクター ピロリ

(*Helicobacter pylori*) のヒトへの感染は、胃や十二指腸の粘膜上皮の細胞表層に存在する複合糖質の糖鎖構造(レセプター)を認識して結合することにより行なわれるといわれている。

【0005】 ところで、一般に、レセプターやレセプターと類似した構造をもつ物質は、病原菌の細胞表層に存在するレセプター結合部位に特異的に結合し、病原菌の標的細胞への結合を特異的に阻止することが期待されている。この特異的な作用は、病原菌の感染を初期の段階で阻止するという意味で、前述した免疫グロブリンによる防御機構に類似しているといえる。すなわち、このような病原菌のレセプター結合部位に特異的に結合する物質は、病原菌の感染を未然に防ぐことができ、しかも、作用が穏やかで副作用が少ない病原菌感染防御剤となり得る。

【0006】 ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の感染防御剤の有効成分として、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) のレセプター結合部位に特異的に結合し、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の胃や十二指腸等の標的細胞への付着を特異的に阻止するガングリオシドGM3等が報告されている。しかしながら、ガングリオシドGM3は、現在のところ高価な物質であり、また、水に不溶であるという問題がある。

【0007】 一方、乳脂肪球被膜は、乳腺より分泌される乳脂肪球を被覆している膜であって、脂肪を乳汁中に分散させる機能を有するのみならず、新生動物の食物として多くの生理的機能を有している。牛乳の乳脂肪球被膜は、約45%の蛋白質と約55%の脂質から構成されており、蛋白質としては、ミルカムチンと呼ばれる高分子の糖蛋白質を含み、また、脂質としては、約70%のトリアシルグリセロール、約27%のリン脂質、約3%のコレステロール等を含むものである。そして、この乳脂肪球被膜については、乳脂肪球の保護、乳脂肪エマルジョンの安定化、脂質の消化促進、特定の細菌に対する感染防御等の機能が知られている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の感染を防御できる物質について広範囲に探索した。特に乳脂肪球被膜画分のもつ薬理作用に注目し、鋭意研究を進めていたところ、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の細胞への付着を乳脂肪球被膜画分が強く阻止することを見出し、本発明を完成するに至った。したがっ

て、本発明は、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の感染を防御できる新規な感染防御剤及び感染防御機能を有する新規な医薬や飲食品を提供することを課題とする。具体的には、本発明は、乳脂肪球被膜画分を有効成分とするヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御剤を提供することを課題とする。また、本発明は、乳脂肪球被膜画分を配合してヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を賦与した医薬及び飲食品を提供することを課題とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明では、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御剤の有効成分として、乳脂肪球被膜画分を使用し、また、ヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を医薬及び飲食品に賦与するために、乳脂肪球被膜画分を配合して、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御剤又は感染防御機能を有する医薬や飲食品とするものである。

【0010】本発明で使用する乳脂肪球被膜画分としては、ウシ等の哺乳動物の乳を遠心分離して得られるクリームをチャーン等で処理してバター粒を製造する際に得られるバターミルクをそのまま使用しても良い。また、例えば、前記したクリームに同量の水を加えて混合し、遠心分離して元の脂肪率のクリームを調製するという操作を数回繰り返すことにより無脂乳成分を除去したクリームをチャーン等で処理してバター粒を製造し、得られるバターミルクを乳脂肪球被膜画分として使用しても良い。さらに、前記したバター粒を加温して遠心分離によりバターオイルを製造する際に残渣として得られるバターセラムを乳脂肪球被膜画分として使用しても良い。

【0011】このように、これらのバターミルクやバターセラム中には、十分量の乳脂肪球被膜画分が含まれているので、これらのバターミルクやバターセラムを乳脂肪球被膜画分としてそのまま使用しても良いが、これらのバターミルクやバターセラムをさらに、透析、硫酸分画、ゲル濾過、等電点沈澱、イオン交換クロマトグラフィー、溶媒分画等の方法により精製し、乳脂肪球被膜画分の純度を高めて使用しても良い。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明のヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御剤は、乳脂肪球被膜画分を有効成分としたものである。感染防御剤の剤型は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤等とすることが望ましい。これらは経口的に投与することが望ましい。また、これらの剤型は、従来知られている普通の方法で製造することができる。例えば、製剤製造上許容される担体、賦形剤等と混合して成型する。また、本発明のヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を賦与した医薬及び飲食品

は、乳脂肪球被膜画分を錠剤、粉剤等の剤型の医薬に配合したり、乳脂肪球被膜画分を牛乳、乳飲料、コーヒー飲料、ジュース、ゼリー、ビスケット、パン、麺、ソーセージ等の飲食品、さらには、各種粉乳の他、乳児、幼児及び低出生体重児等を対象とする栄養組成物に配合したりしたものである。これらは日常的に摂取され、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を有するので、ヘリコバクター ピロリ

(*Helicobacter pylori*) の感染が原因で発症する疾病、例えば、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等を予防することができる。これらの乳脂肪球被膜画分は、水に易溶性であるので製剤を容易に行なうことができ、また、医薬や飲食品に容易に、かつ多量に配合することができる。本発明で、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染を防御する効果を発揮させるためには、成人の場合、乳脂肪球被膜画分を1日当たり0.1～5,000mg摂取できるように配合量等を調整すれば良い。本発明の有効成分の乳脂肪球被膜画分は、乳の成分であるので毒性は殆どないものと判断される。

【0013】次に、実施例及び試験例を示し、本発明を詳しく説明する。

【実施例1】脂肪率40%に調整したクリームをチャーンで処理してバター粒とバターミルクに分離した。そして、得られたバターミルクを凍結乾燥し、乳脂肪球被膜画分とした。

【0014】

【試験例1】実施例1で得られた乳脂肪球被膜画分について、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御効果を調べた。使用したヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*) (ルンド大学医科微生物学部から譲渡されたもの) は、GMB-CAMP寒天培地において37℃の微好氣的条件下で3日間培養した後、PBS緩衝液で洗浄した菌体である。

【0015】4HAUとなるように調製した菌体懸濁液15μlに、各希釈度の乳脂肪球被膜画分溶液10μlを加えて混合し、1時間インキュベートした後、赤血球懸濁液25μlを加えて混合し、室温で1～2時間静置した。そして、赤血球凝集を50%阻害する乳脂肪球被膜画分の濃度を求めたところ、乳脂肪球被膜画分の濃度が200μg/mlで赤血球凝集を50%阻害することが判った。なお、1HAUとは、マイクロタイタープレート上で、0.75%濃度のヒトA型赤血球25μlにヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) 体懸濁液25μlを加えて混合し、室温で1～2時間静置した時に、赤血球を完全に凝集させる最小菌体濃度をいう。

【0016】

【実施例2】脂肪率40%に調整したクリームに同量の水を加えて混合し、分離機により脂肪率40%のクリームを調製するという操作を3回繰り返してクリームから無脂乳成分を除去した後、このクリームをチャーンで処理し

てバター粒とバターミルクに分離した。そして、得られたバターミルクを凍結乾燥し、濃縮乳脂肪球被膜画分とした。

【0017】

【試験例2】実施例2で得られた濃縮乳脂肪球被膜画分について、試験例1と同様の方法でヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御効果を調べた。その結果、濃縮乳脂肪球被膜画分の濃度が 100 $\mu\text{g/ml}$ で赤血球凝集を50%阻害することが判った。

【0018】

【実施例3】脂肪率40%に調整したクリームに同量の水を加えて混合し、分離機により脂肪率40%のクリームを調製するという操作を3回繰り返してクリームから無脂乳成分を除去した後、このクリームをチャーンで処理してバター粒とバターミルクに分離した。次に、このバターミルクを硫酸50%飽和で一晩処理した後、遠心分離に

より上清を採取した。そして、得られた上清を水で透析した後、凍結乾燥し、高濃縮乳脂肪球被膜画分とした。

【0019】

【試験例3】実施例3で得られた高濃縮乳脂肪球被膜画分について、試験例1と同様の方法でヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御効果を調べた。その結果、高濃縮乳脂肪球被膜画分濃度が50 $\mu\text{g/ml}$ で赤血球凝集を50%阻害することが判った。

【0020】

10 【実施例4】表1に示した配合により原料を混合し、造粒した後、カプセルに充填して、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を賦与したカプセル剤を製造した。

【0021】

【表1】

乳脂肪球被膜画分 (実施例3)	20.0 (重量%)
ラクトース	24.5
可溶性デンプン	55.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

【0021】

【実施例5】表2に示した配合により原料を混合し、容器に充填した後、加熱殺菌して、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する感染防御機能を賦

与した飲料を製造した。

【0022】

【表2】

乳脂肪球被膜画分 (実施例3)	2.5 (重量%)
砂糖	7.5
クエン酸	0.6
リンゴ果汁	10.0
水	79.4

【0023】

【発明の効果】本発明の感染防御剤や感染防御機能を賦与した医薬及び飲食品は、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の感染を防御する効果を有するので、ヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) の感染により発症するといわれている胃や十二指腸等の

粘膜における炎症、潰瘍、腫瘍等を予防し、治療することができる。また、本発明の感染防御剤や感染防御機能を賦与した医薬及び飲食品は、乳脂肪球被膜画分を使用するので、比較的安価に大量供給が可能であり、しかも、極めて安全性が高いという特徴を有している。

フロントページの続き

(72)発明者 須栗 俊朗
東京都荒川区西尾久7-14-7
(72)発明者 守田 稔
埼玉県朝霞市三原3-23-5-107
(72)発明者 大西 美則
埼玉県所沢市くすのき台3-13-7 シャ
トクレール1-202

(72)発明者 ローランド シャウアー
ドイツ国、アルテンホルツークラウスドル
フ デー24161、クラウスドルファース
トラッセ38
(72)発明者 ゼルゲ ケルム
ドイツ国、キール デー24105、ドルフ
ストラッセ14

(72)発明者 マチアス イヴェルゼン
ドイツ国、キール デイ-24105、ランゲ
ルストラッセ51

(72)発明者 トーケル ワドストレム
スウェーデン国、ルンド67 エス-224、
レクトースヴェーゲン7